

Method for obtaining aryl ethers and thio ethers

Patent number: PT102361
Publication date: 2001-03-30
Inventor: PEREIRA MARIA FLORBELA BENTO M (PT); ROMAO CARLOS JOSE CRISPIM (PT); CORREIA PEDRO BRITO (PT); FERNANDES ANA CRISTINA SILVA (PT)
Applicant: HERBEX PRODUTOS QUIMICOS LDA (PT)
Classification:
- **international:** B01J19/08; C07C319/00
- **european:**
Application number: PT19990102361 19990922
Priority number(s): PT19990102361 19990922

Abstract of PT102361

Aryl ethers and thio ethers are obtained by the use of microwave radiation, by reaction of thiol or phenol with a composition containing a halogenated derivative or similar.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



(11) **Número de Publicação:** PT 102361 A

(51) **Classificação Internacional:** (Ed. 7)
B01J019/08 A C07C319/00 B

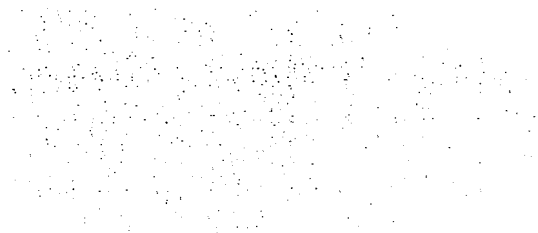
(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de depósito: 1999.09.22	(73) Títular(es): HERBEX - PRODUTOS QUÍMICOS LDA ESTRADA DE ALBARRAQUE 2710 SINTRA PT
(30) Prioridade:	
(43) Data de publicação do pedido: 2001.03.30	(72) Inventor(es): MARIA FLORBELA BENTO MARTINHO DE SÁ PEREIRA CARLOS JOSÉ CRISPIM ROMÃO PEDRO BRITO CORREIA ANA CRISTINA SILVA FERNANDES PT PT PT PT
(45) Data e BPI da concessão:	(74) Mandatário(s):

(54) **Epígrafe:** MÉTODO DE OBRENSÃO DE ARILÉTERES E TIOÉTERES UTILIZANDO RADIAÇÃO MICRO-ONDAS

(57) **Resumo:**

ARILÉTERES; TIOÉTERES; RADIAÇÃO; MICRO-ONDAS



Telef: 01 888 51 51 / 2 / 3
Linha Azul: 01 888 10 78 Fax: 01 887 53 08 / 886 00 66
E-mail: inpi@mail.telepac.pt



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

PAT/MOD 4 (ver instruções)

☒ PAT. INV. ☐ MOD. UTI. ☐ MOD. IND. ☐ DES. IND. ☐ TOP SEMIC.

Nº de Objectos _____ Nº de Desenhos _____

Nº 102361 DATA DO PEDIDO ____/____/____ (22)

REQUERENTE (71)

(NOME E MORADA)

HERBEX, PRODUTOS QUÍMICOS SA
Estrada de Albarraque- Sintra

CODIGO POSTAL 2710 TEL. 9158130

INVENTOR (ES) / AUTOR (ES)

Ana Cristina Silva Fernandes, Maria Florbela Bento Martinho de Sá
Pereira, Carlos José Crispim Romão e Pedro Brito Correia.

REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE (S) (30)

DATA DO PEDIDO

PAÍS DE ORIGEM

Nº DO PEDIDO

EPÍGRAFE (54)

"Método de obtenção de ariléteres e
tioéteres utilizando radiação micro-
ondas"

RESUMO (max 150 palavras) (57)

A presente invenção descreve a preparação de tioéteres e ariléteres por reacção de um tiol ou fenol com um composto contendo um grupo facilmente rejeitado (por exemplo : um derivado halogenado, tosilado, mesilado, etc.) utilizando radiação micro-ondas. Esta técnica permite a preparação de vários tioéteres e ariléteres com excelentes rendimentos de 1-10 minutos e na ausência de solvente.

REST AVAILABLE COPY

DESCRIÇÃO

Método de obtenção de tioéteres e ariléteres utilizando radiação de micro-ondas.

1. Domínio técnico da invenção

Indústria química e farmacêutica

2. Estado da técnica anterior

Os ariléteres são intermediários de grande importância na síntese do Nimesulide que possui actividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética.

A preparação de ariléteres pelo método de condensação de Ullmann ocorre por reacção entre um halogeneto de arilo e um fenolato utilizando como catalisador um sal de cobre (II), cobre (I) ou cobre (0).¹ Este método apresenta, no entanto, a desvantagem de utilizar longos tempos e elevadas temperaturas de reacção, que se situam entre 100-300 °C.^{1,2} Há ainda que referir a formação de compostos secundários nesta reacção, tais como bifenilos e fenilos resultantes da redução dos halogenetos de arilo.¹

Os tioéteres são também utilizados como intermediários na preparação de compostos bioactivos como, por exemplo, os compostos anti-úlceras omeprazole, lansoprazole, pantoprazole e a ranitidina.

Existem vários métodos para a preparação dos tioéteres precursores destes compostos anti-úlceras que envolvem a reacção entre um tiol e um derivado halogenado. Estes métodos diferem essencialmente no solvente e na base utilizados. Entre outros, os sistemas, mais utilizados são EtOH / H₂O / NaOH,³ MeOH / NaOH,⁴ acetona / K₂CO₃,⁵ DMF / NaH,⁶ tolueno / KOH / 18-coroa-6⁷ DMF / NaH / 18-coroa-6.⁸

A temperatura e o tempo reaccional variam também consoante o método utilizado, sendo estas reacções muitas vezes realizadas à temperatura de refluxo e durante várias horas. Os rendimentos obtidos por estes métodos situam-se na gama de 50-85%.

A aplicação de radiação ultra-sónica foi também estudada em reacções de preparação de tioéteres⁹ e ariléteres,¹⁰ tendo permitido a síntese destes compostos em pequenos tempos reaccionais, à temperatura ambiente e com excelentes rendimentos.

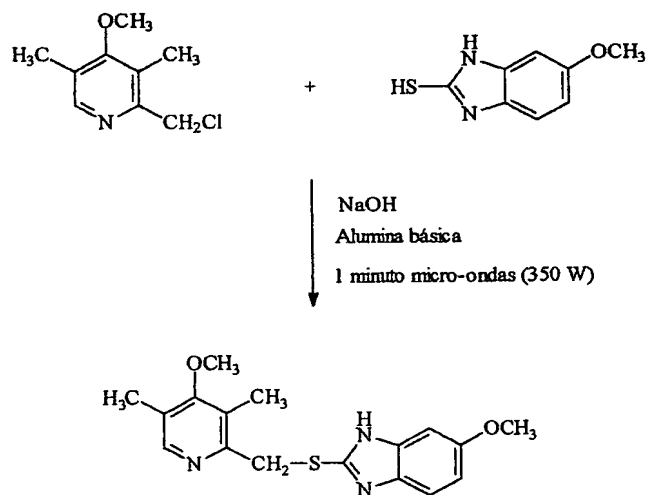
3. Exposição da invenção

Nos últimos anos tem havido um interesse crescente na utilização da radiação de micro-ondas na síntese orgânica.¹¹ Este tipo de reacções não convencionais revela vantagens substanciais tais como: (i) Diminuição da degradação térmica e aumento da selectividade.¹² (ii) Aumento do rendimento em condições heterogéneas.¹³

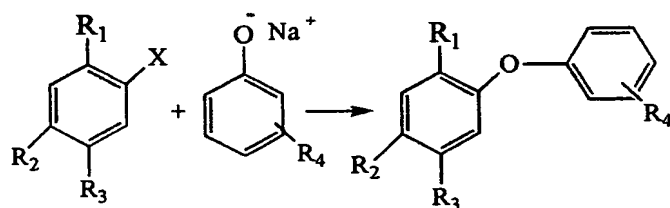
De facto, estas reacções são fortemente limitadas na presença de solventes, pois estes atingem o ponto de ebulição muito rapidamente (~1 min) quando expostos a radiação de micro-ondas.¹³ Consequentemente, desenvolvem-se altas pressões, o que leva ocasionalmente a danos no reactor, no material e mesmo no forno de micro-ondas. A substituição do solvente por um suporte sólido tal como alumina, sílica ou outro, conjuntamente com a radiação de micro-ondas conduz a bons resultados sob uma forma simples e segura.¹⁴

A presente invenção descreve um método novo de preparação de tioéteres e ariléteres a partir de um tiol ou fenol e de um derivado halogenado, tosilado, mesilado, etc. na presença de radiação micro-ondas. Para o efeito utilizou-se um forno de micro-ondas doméstico.

Os tioéteres (I), (II), (III) e (IV) foram preparados com excelentes rendimentos por reacção entre os tióis e os derivados clorados correspondentes, expostos durante 1 minutos a uma radiação de 350 W potência. Esta reacção foi também realizada a partir de derivados bromados ou iodados, mesilados e tosilados.



A aplicação deste método à reacção entre um halogeneto de arilo e um fenolato permitiu melhorar e simplificar consideravelmente a preparação de ariléteres, possibilitando a sua obtenção em apenas alguns minutos com bons rendimentos, o que se traduz numa economia de energia e aumento de produtividade.



EXEMPLO 1

A solução de 5-metoxi-2-mercaptobenzimidazole (400 mg, 2,21 mmol) e NaOH (2 eq.) em EtOH (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. Após adição de 2-clorometil-4-metoxi-3,5-dimetilpiridina (2,21 mmol) e de alumina básica (1,5 g) a mistura reaccional foi evaporada à secura. A mistura sólida obtida foi sujeita a radiação micro-ondas durante 1 minuto à potência de 350 W. Em seguida, a mistura foi extraída com diclorometano e evaporada. O tioéter foi recristalizado em acetona (η = 96%).

EXEMPLO 2

Misturou-se o *o*-cloronitrobenzeno (5 g; 0,03 mol) com éter metílico de polietilenoglicol 5000 (5 g), fenolato de sódio (3,7 g; 0,03 mol) e CuCl (0,3 g, 0,1 eq).

A mistura reaccional foi sujeita a radiação de micro-ondas (215 W) durante 6 minutos. Após esse período, a mistura reaccional foi filtrada e concentrada.


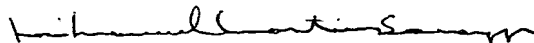
O resíduo foi destilado sob vácuo obtendo-se o 2-fenoxinitrobenzeno sob a forma de um óleo laranja de p eb. -0,01bar 140 °C (Rendimento 85 %).

BIBLIOGRAFIA

1. A.A. Moroz e M.S. Shvartsberg, *Russ.Chem.Rev.*, 1974, **43**, 679.
2. G.G.I. Moore e J.K. Harrington, USP 3, 840, 597 (1974).
3. USP 4,255,431 (1981).
4. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62,145,084 (1987)
5. Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu CN 85,103,357 (1986)
6. Jpn. Kokai Tokkyo Koho Jp 62,145,069 (1987)
7. Jpn. Kokai Tokkyo Koho Jp 60,193,984 (1985).
8. Eur. Pat. Appl. Ep 239, 129 (1987).
9. Patente Portuguesa, 102114 N (1998).
10. Patente Portuguesa, 102315 Z (1999).
11. S.Caddick, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 10403.
12. R. Laurent, A. Laporterie, J. Dubac, J. Berlan, S. Lefeuvre e M. Audhuy, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 7099.
13. G. Bram, A. Loupy, M. Madjoub, E. G. Gutierrez, E. Ruiz-Hitzky, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 5167.
14. E. Gutierrez, A. Loupy, G. Bram, E. Ruiz-Hitzky, *Tetrahedron Lett*, 1989, **30**, 945.

Assinatura

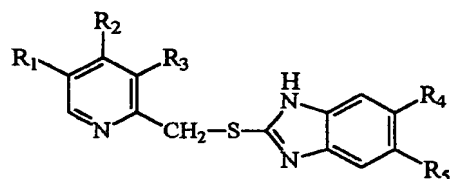
Data

102361

REIVINDICAÇÕES

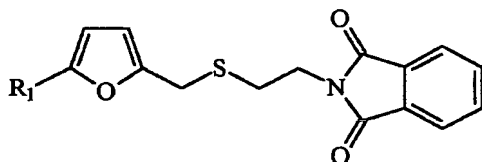
1ª Processo de preparação dos tioéteres com a fórmula (I), (II), (III), (IV) e dos ariléteres (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) e (X):



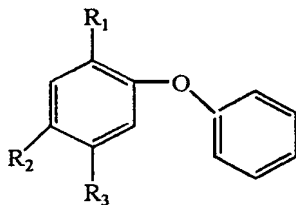
(I) $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{NO}_2$, Cl, Br, I, OCH_3 , $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{OCH}_3$, $R_5 = \text{H}$

(II) $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{NO}_2$, Cl, Br, I, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{H}$, $R_5 = \text{H}$

(III) $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{NO}_2$, Cl, Br, I, $R_3 = \text{OCH}_3$, $R_4 = \text{H}$, $R_5 = \text{OCHF}_2$



(IV) $R_1 = \text{H}$, CH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$



(V): $R_1 = \text{NO}_2$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$

(VI): $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{NO}_2$, $R_3 = \text{H}$

(VII): $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OMe}$, $R_3 = \text{H}$

(VIII): $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{F}$

(IX): $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{COH}$

(X): $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{Cl}$

caracterizado pela reacção entre um tiolato ou fenolato com um composto contendo um grupo rejeitado apropriado (Cl, Br, OTs, OMs, OTf, etc.).

2ª Processo de preparação de tioéteres e ariléteres de acordo com a 1ª reivindicação caracterizado pela utilização de radiação de micro-ondas.

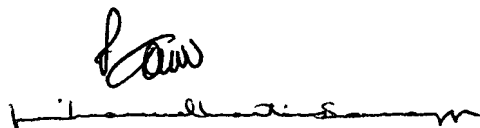
3ª Processo de preparação de tioéteres e ariléteres de acordo com a 1ª reivindicação caracterizado pela ausência de solvente.

4ª Processo de preparação de tioéteres e ariléteres de acordo com a 1ª reivindicação caracterizado pela utilização de suportes sólidos.

5ª Processo de preparação de tioéteres e ariléteres de acordo com a 4ª reivindicação caracterizado pela utilização de suportes sólidos tais como alumina, sílica, carbonato de sódio ou potássio, montmorillonite e polietilenoglicóis de massa molecular variável.

Assinatura

Data

A handwritten signature in black ink, appearing to be "H. M. L. S. M.", written over a horizontal line.